

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3100771 A1**

⑳ Aktenzeichen:
㉔ Anmeldetag:
㉕ Offenlegungstag:

P 31 00 771.6
13. 1. 81
26. 8. 82

⑤① Int. Cl. 3:
C 07 D 403/04

A 61 K 31/41
A 61 K 31/415
A 61 K 31/42
A 61 K 31/425
C 07 D 413/04
C 07 D 417/04

DE 3100771 A1

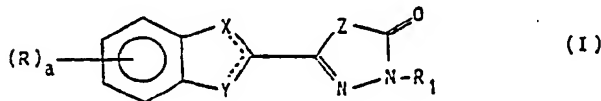
⑦① Anmelder:
USV Pharmaceutical Corp., Tuckahoe, N.Y., US

⑦② Erfinder:
Huang, Fu Chih, Boonton, N.J., US; Musser, John H.,
Hawthorne, N.Y., US

⑦④ Vertreter:
Grünecker, A., Dipl.-Ing.; Kinkeldey, H., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.;
Stockmair, W., Dipl.-Ing. Dr.-Ing. Ae.E. Cal Tech;
Schumann, K., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Jakob, P., Dipl.-Ing.;
Bozold, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000
München

⑤④ **Heterocyclische Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel**

Heterocyclische Verbindungen der allgemeinen Formel I:



bindungen beschrieben. Die Verbindungen sind wertvolle
Arzneimittel und weisen beispielsweise eine starke antiallergi-
sche Wirkung auf. (31 00 771)

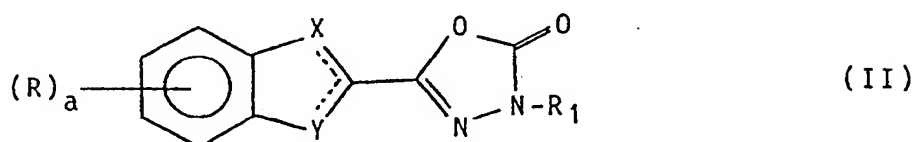
in der die gebrochene Linie angibt, daß die Doppelbindung in
jeder der beiden Positionen vorhanden sein kann, R ein
Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Hydroxyl-, Cyano-,
Nitro-, Formyl-, Carboxyl-, Amino-, Trifluormethyl-, Mercapto-
oder Trifluormethoxygruppe, einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-,
Aryl-, Aralkyl-, Aralkenyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-,
Aryloxy-, Aralkyloxy-, Carbalkoxy-, Carbaryloxy-, Hydroxyal-
kyl-, Alkylamino-, Alkylthio- oder Aminoalkylrest bedeutet, Y
ein Stickstoffatom oder einen Rest N-R₂ oder C-R₂ darstellt,
in welchem R₂ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl- oder Arylrest
bedeutet, mit der Maßgabe, daß (R)_a kein Wasserstoffatom
ist, wenn Y die Gruppe NH darstellt, a eine ganze Zahl von 1
bis 4 ist, Y und Z jeweils ein Sauerstoff- oder Schwefelatom
oder einen Rest NR₂ oder CR₂ bedeuten, worin R₂ die
vorstehend genannte Bedeutung hat, mit der Maßgabe, daß X
nicht für CR₂ steht, wenn Y den Rest NR₂ bedeutet und R₁ ein
Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Aryl-, Acyl-, Carbalkoxy-
oder Carbaryloxyrest darstellt und deren Salze mit Säuren. Es
wird ein Herstellungsverfahren für die heterocyclischen Ver-

DE 3100771 A1

R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Aryl-, Acyl-, Carbalkoxy- oder Carbaryloxyrest darstellt

und deren Salze mit Säuren.

2. Heterocyclische Verbindungen der allgemeinen Formel II:



in der die gebrochene Linie angibt, daß die Doppelbindung in jeder der beiden Positionen vorhanden sein kann,

R ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Hydroxyl-, Cyano-, Nitro-, Formyl-, Carboxyl-, Amino-, Trifluormethyl-, Mercapto- oder Trifluormethoxygruppe,

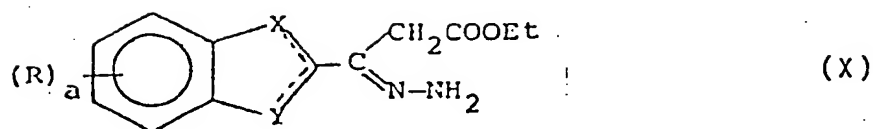
einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl-, Aralkyl-, Aralkenyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkynyloxy-, Aryloxy-, Aralkyloxy-, Carbalkoxy-, Carbaryloxy-, Hydroxyalkyl-, Alkylamino-, Alkylthio- oder Aminoalkylrest bedeutet,

Y ein Stickstoffatom oder einen Rest $N-R_2$ oder $C-R_2$ darstellt, in welchem R_2 ein Wasserstoffatom, einen Alkyl- oder Arylrest bedeutet, mit der Maßgabe, daß $(R)_a$ kein Wasserstoffatom ist, wenn Y die Gruppe NH darstellt,

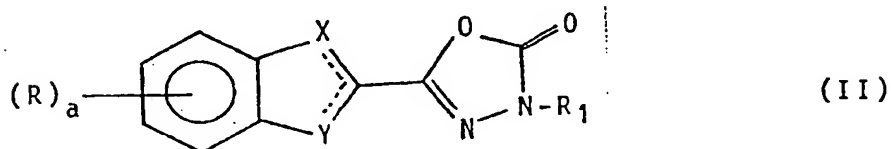
a eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest NR_2 oder CR_2 bedeutet, worin R_2 die vorstehend genannte Bedeutung hat, mit der Maßgabe, daß X nicht für CR_2 steht, wenn Y den Rest NR_2 bedeutet und

5. Heterocyclische Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R ein Wasserstoffatom und X ein Sauerstoffatom bedeutet und R_1 einen Alkylrest darstellt.
6. Heterocyclische Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R ein Chloratom bedeutet, a den Wert 1 aufweist, X ein Sauerstoffatom und R_1 ein Wasserstoffatom darstellt.
7. Heterocyclische Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R ein Wasserstoffatom bedeutet, X einen n-Alkylrest darstellt und R_1 einen Acylrest bedeutet.
8. Heterocyclische Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R ein Wasserstoffatom bedeutet, X einen N-Alkylrest darstellt und R_1 ein Wasserstoffatom bedeutet.
9. Heterocyclische Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R ein Wasserstoffatom bedeutet, X ein Schwefelatom und R_1 ein Wasserstoffatom darstellt.
10. Heterocyclische Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß X für CH steht, Y ein Sauerstoffatom und R einen Alkylrest darstellt.
11. 2-(2-Oxo-3H-1,3,4-oxydiazol-5-yl)-benzoxazol.
12. 1-Methyl-2-(2-oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-benzimidazol.
13. 5-Chlor-2-(2-oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-benzoxazol.
14. 6-Methyl-2-(2-oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-benzoxazol.
15. 2-(2-Oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-benzothiazol.
16. 2-(2-Oxo-3-acetyl-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-1-methylbenzimidazol.

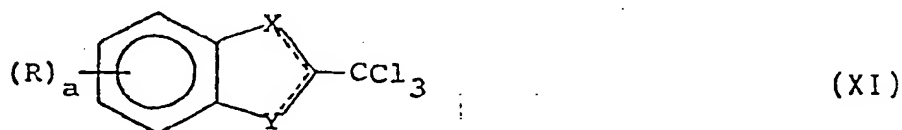


in welcher die Substituenten die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, über Ringschlußreaktionen in die Oxadiazolon-Ringstruktur der allgemeinen Formel II:



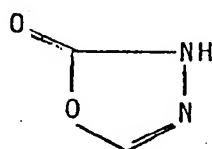
in der die Substituenten die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, überführt werden und gegebenenfalls in an sich bekannter Weise Substitutionsreaktionen an dem erhaltenen Produkt durchgeführt werden und gegebenenfalls die an den Ringstrukturen der gebildeten Verbindungen vorhandenen Substituenten in an sich bekannter Weise durch Übertragungsreaktionen in andere Substituenten überführt werden und/oder gegebenenfalls ein Säureadditionssalz des Produktes gebildet wird.

22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der allgemeinen Formeln V bis X in an sich bekannter Weise aus den entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formeln XI bis XVII



Die Erfindung betrifft heterocyclische Verbindungen, die wertvolle Arzneimittel darstellen. Sie weisen insbesondere eine starke antiallergische Wirksamkeit auf.

Oxadiazolone der allgemeinen Formel IV:

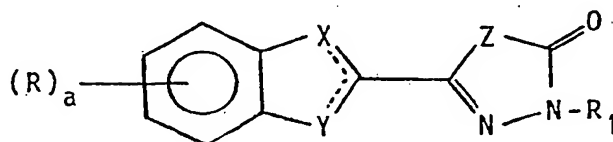


(IV)

sind aus der Literatur bekannt, wie auch die entsprechenden Heterocyclen, in denen das Sauerstoffatom durch ein Schwefelatom oder NH oder CH_2 ersetzt worden ist mit oder ohne Einfügung von Substituenten anstelle von H.

Pyridyl-, Chinolyl-, Furyl- und Thienyloxadiazolone sind aus der Literaturschrift J.A.C.S. 76, 2208 (1954) bekannt; Pyridazyloxadiazolone wurden in Khim. Geterosikl, Svedin, 556 (1973) beschrieben; Nitroimidazyloxadiazolon als antibakterielles Mittel ist aus der deutschen Patentschrift 2 045 789 (1971) bekannt; Indolyloxadiazolon wurde in Tet. Let. 3235 (1973) beschrieben; Methylisoxazyloxadiazolon ist als Anti-lepramittel aus J.Org.Chem. 26, 1514 (1961) bekannt.

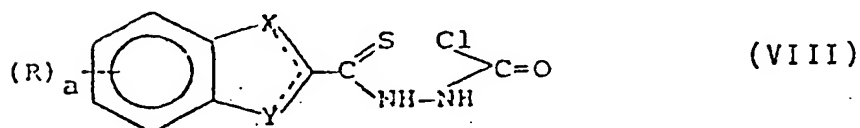
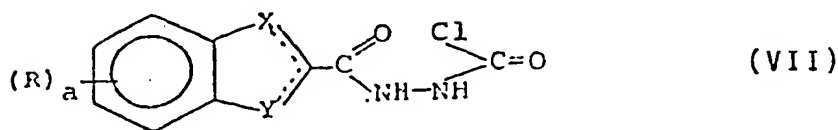
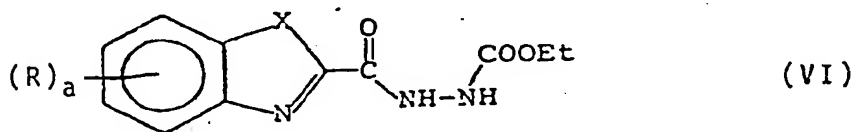
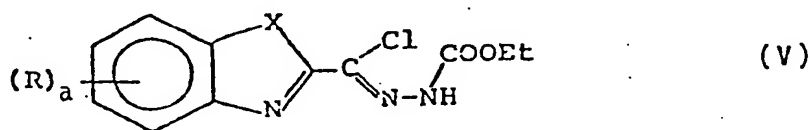
Die erfindungsgemäßen heterocyclischen Verbindungen sind Benzo-heterocyclen der allgemeinen Formel I:

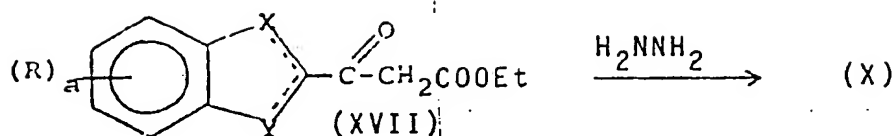


(I)

und Benzofuran. Wenn auch in der Definition von $(R)_a$ der Index a einen Wert von 1 bis 4 hat, so ist doch bevorzugt, daß nicht mehr als zwei Substituenten mit der Benzoleinheit verknüpft sind. Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, in welchen sowohl X als auch Z für Sauerstoff stehen und Y ein Stickstoffatom bedeutet und diejenigen Verbindungen, in welchen X für NH, N-Alkyl oder N-Aryl steht, Z ein Sauerstoffatom bedeutet und Y ein Stickstoffatom darstellt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aus bekannten Ausgangssubstanzen in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Beispielhafte Verfahren für die Darstellung von erfindungsgemäßen benzoheterocyclischen Oxadiazolonen umfassen eine Ringschlußreaktion der folgenden Verbindungen:



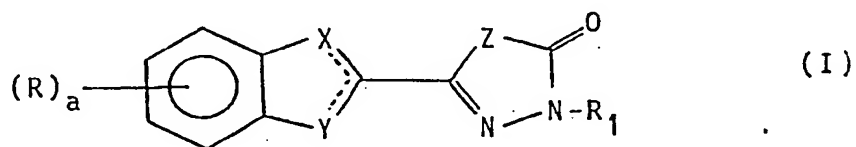


Unter Verwendung ähnlicher Verfahren können analoge Heterocyklen hergestellt werden, in welchen Z eine andere Bedeutung als ein Sauerstoffatom hat.

Substituenten können in den Oxadiazolon-Kern eingefügt werden durch Verwendung eines entsprechend substituierten Hydrazins bei der Ringschlußreaktion oder durch Alkylierung oder Acylierung des bereits gebildeten Ringes.

Substituenten am aromatischen Ring, welche reaktiv sind und die Ringschlußreaktion stören würden, werden am besten eingeführt durch nachfolgende Reaktionen, die dem Fachmann bekannt sind, wie beispielsweise Reduktion einer Nitro- zu einer Amino-Gruppe oder Hydrolyse einer Cyanogruppe zu einem Amid oder einer Säure.

Unter Verwendung der vorstehend beschriebenen Verfahren kann eine große Vielzahl von Heterocyklen hergestellt werden, wie anhand von Beispielen nachfolgend dargestellt wird:



verträglichen Säuren sind nützlich bei der Herstellung von Anwendungsformen, bei welchen Wasserlöslichkeit gewünscht wird.

Die Salze mit therapeutisch unverträglichen Säuren sind insbesondere nützlich bei der Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Ester. Somit werden alle Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Ester durch die Erfindung umfaßt.

Die pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sind von besonderem Wert in der Therapie. Zu diesen Salzen gehören die Salze von Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Metaphosphorsäure, Salpetersäure und Schwefelsäure, wie auch die Salze von organischen Säuren, wie beispielsweise von Tartarsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Glykolsäure, Gluconsäure, Bernsteinsäure, Arylsulfonsäure, wie beispielsweise p-Toluolsulfonsäuren und ähnliche. Die pharmazeutisch nicht verträglichen Säureadditionssalze sind für die Therapie von keinem Nutzen, jedoch wertvoll zur Isolierung und Reinigung der neuen Verbindungen. Ferner sind sie nützlich für die Herstellung von pharmazeutisch verträglichen Salzen. Aus dieser Gruppe sind die üblichen Salze diejenigen, welche mit Fluorwasserstoffsäure und Perchlorsäure gebildet werden. Fluorwasserstoffsäure-Salze sind insbesondere wertvoll für die Herstellung von pharmazeutisch verträglichen Salzen, beispielsweise der Hydrochloride durch Lösung in Chlorwasserstoffsäure und Kristallisation der gebildeten Hydrochlorid-Salze. Die Perchlorsäure-Salze sind wertvoll für die Reinigung und Kristallisation der erfindungsgemäßen Verbindungen.

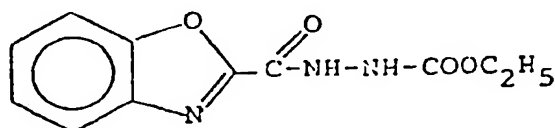
Die erfindungsgemäßen heterocyclischen Verbindungen sind besonders wertvoll als Antiallergiemittel, die inhibierend wirken auf die Freisetzung von Zwischenträgern. Sie sind oral aktiv bei dem passiven kutanen Überempfindlichkeitstest (PCA), und sie inhibieren die Histamin-Freisetzung von passiv sensibilisierten Ratten-Mastzellen.

folgt werden können. Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 10 bis 250 mg sind besonders nützlich.

Die folgenden Beispiele erläutern weiter die Erfindung.

B e i s p i e l 1

Äthyl-3-(2-benzoxazolyl)-hydrazincarboxylat



Verfahren A

Ein Gemisch von 15 g 3-Chlor-1,4-benzoxazin-2-on und 8,4 g Äthylcarbazat in 80 ml Dioxan und 12 ml Triäthylamin wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde verdampft und 100 ml Wasser wurden unter Rühren dem Rückstand zugesetzt. Der erhaltene Feststoff wurde filtriert und getrocknet. Die Umkristallisation aus Acetonitril ergab weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 175 bis 176°C.

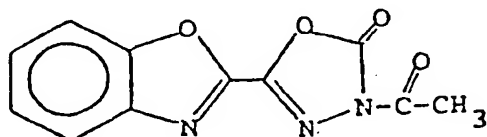
Verfahren B

Ein Gemisch aus 106 mg Methylbenzoxazol-2-carboxylat und 68,5 mg Äthylcarbazat in Dioxan wurden 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das organische Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand mit heißem Hexan und Äther extrahiert, um nicht umgesetzten Ester zu entfernen. Die Umkristallisation aus Acetonitril ergab ein reines Material mit einem Schmelzpunkt von 175 bis 176°C.

2-(2-Oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-benzthiazol, Schmelzpunkt 235 bis 236°C.

B e i s p i e l 2

2-(2-Oxo-3-acetyl-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-benzoxazol



5,0 g 2-(2-Oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-benzoxazol wurden in 50 ml Essigsäure, welche 5 ml Essigsäureanhydrid enthielt, 1 Stunde bei 100°C erhitzt. Das Gemisch wurde in Wasser eingegossen und das kristalline Produkt abfiltriert. Die Umkristallisation aus Acetonitril ergab ein Produkt mit einem Schmelzpunkt von 231 bis 232°C.

In ähnlicher Weise, wie vorstehend beschrieben, unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien und Reagentien wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-(2-Oxo-3-carbäthoxy-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-benzoxazol, Schmelzpunkt 189 bis 190°C.

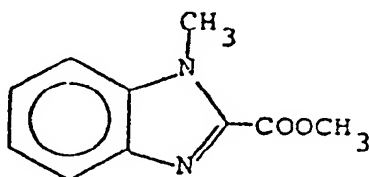
2-(2-Oxo-3-carbäthoxy-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-6-methylbenzoxazol, Schmelzpunkt 164 bis 166°C.

2-(2-Oxo-3-carbäthoxy-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-1-methylbenzimidazol, Schmelzpunkt 179 bis 181°C.

2-(2-Oxo-3-acetyl-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-1-methylbenzimidazol, Schmelzpunkt 220 bis 222°C.

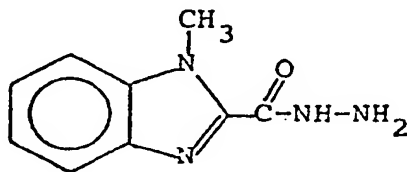
B e i s p i e l 4

Methyl-2(1-methyl)benzimidazolcarboxylat



Eine Lösung von 249,5 g (1 Mol) 1-Methyl-2-trichlormethyl-benzimidazol wurde in 1 Liter Methanol 2 Tage unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und mit 200 ml Wasser versetzt. Die erhaltene Suspension wurde mit 250 g Natriumbicarbonat neutralisiert und dreimal mit jeweils 200 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 99,0 bis 99,5°C eingeeengt.

2-(1-Methyl-2-benzimidazolyl)-hydrazin

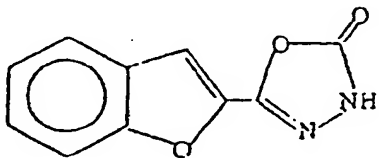


Zu einer Lösung von 95 g (0,5 Mol) Methyl-2-(1-methyl)-benzimidazolcarboxylat in 500 ml Isopropanol wurden 190 ml Hydrazin in einer 85 %-igen wäßrigen Lösung hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde auf 60°C erhitzt und nachfolgend auf 0°C abgekühlt. Der erhaltene Niederschlag wurde filtriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Es wurde ein Produkt mit einem Schmelzpunkt von 156 bis 159°C erhalten.

Ein Gemisch von 23,7 g (0,1 Mol) 1-Methyl-2-trichlor-methyl-benzimidazol, 7,5 g (0,1 Mol) Semicarbazid, 50 ml Triäthylamin, 100 ml Wasser und 200 ml Acetonitril wurde 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde heiß abfiltriert und ergab 4,1 g eines Rohproduktes. Dieses Material wurde durch Behandlung mit Methanol unter Rückfluß für eine halbe Stunde und nachfolgendem heißen Filtrieren gereinigt und ergab einen weißen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 293 bis 296°C.

B e i s p i e l 6

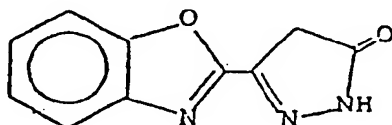
2-(2-Oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-benzofuran



Eine Lösung von 45 g (0,25 Mol) 2-Chlorcarbonylbenzofuran in 500 ml Acetonitril wurde mit 27 g (0,26 Mol) Äthylcarbazat versetzt. Nach 1-stündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde das Reaktionsgemisch für 18 Stunden auf 0°C abgekühlt. Der Niederschlag wurde filtriert, mit Äther gewaschen und getrocknet und ergab das Äthyl-3-(2-benzofuranoyl)-hydrazincarboxylat mit einem Schmelzpunkt von 137 bis 138°C. 4,0 g (16 mMol) dieses Produktes wurden 4 Stunden bei 240°C in Dowtherm A erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch filtriert. Das Produkt wurde mittels HPLC unter Verwendung von Hexan/Aceton im Verhältnis 3:1 gereinigt und ergab ein weißes Pulver vom Schmelzpunkt 202 bis 203°C.

B e i s p i e l 9

2-(Pyrazol-5-(1H,4H)-on-3-yl)-benzoxazol



5,28 g (0,11 Mol von 50 %-igem Natriumhydrid in Mineralöl wurde zweimal mit Heptan gewaschen und in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert. 9,68 g (0,11 Mol) Äthylacetat wurden hinzugefügt und das Gemisch wurde 4 Stunden unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Sodann wurden tropfenweise 18,2 g (0,1 Mol) 2-Chlorcarbonylbenzofuran hinzugefügt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für weitere 16 Stunden gerührt, mit Wasser verdünnt und das THF wurde durch Destillation entfernt. Die wäßrige Phase wurde mit Chloroform extrahiert und die Chloroformphase wurde zu einem gummiartigen Produkt eingeeengt. Dieses wurde in 100 ml Äthanol aufgenommen, mit 5,0 g 85 %-igem Hydrazinhydrat behandelt und die erhaltene Lösung wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde zu einem gummiartigen Stoff eingeeengt, welcher beim Reiben auskristallisierte und aus Äthanol umkristallisiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine hohe Aktivität auf bezüglich der Inhibierung der Bildung von Bläschen beim Test gemäß dem PCA-Test zur Ermittlung der passiven kutanen Überempfindlichkeit bei Ratten wie er in der Literatur von I. Mota, Life Sciences, 7, 465 (1963) und Z. Ovary et al., Proceedings of Society of Experimental Biology and Medicine, 81, 584 (1952) beschrieben wurde.